



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Московский
клинический
научный центр
им. А.С. Логинова

Расширение доказательной базы эффективности и безопасности базального аналога инсулина гларгин 300 ЕД/мл

А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

Для цитирования: Мкртумян А.М. Расширение доказательной базы эффективности и безопасности базального аналога инсулина гларгин 300 ЕД/мл // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 31. С. 18–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-31-18-26

Согласно результатам исследований, в России при инициации базальной инсулинотерапии средний уровень гликированного гемоглобина у пациентов составляет 9,7%, терапии готовыми смесями – 10,1%, базис-болюсной терапии – 10,4%. Одним из ключевых барьеров, препятствующих своевременному назначению инсулина, является повышенный риск развития гипогликемии.

С ноября 2016 г. в России применяется новый базальный аналог инсулина гларгин 300 ЕД/мл. Препарат отличается равномерным и пролонгированным профилем действия. Это обеспечивает снижение риска развития эпизодов гипогликемии.

В статье представлен обзор доказательной базы в отношении инсулина гларгин 300 ЕД/мл, в том числе результаты исследования BRIGHT и их субанализ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинотерапия, инсулин гларгин, гларгин 300 ЕД/мл, исследование BRIGHT

Введение

Последние два десятилетия мировое сообщество столкнулось с пандемией хронических болезней. Речь, в частности, идет о таких заболеваниях, как сахарный диабет (СД), хронические болезни сердца, легких, почек. Нередко отмечается их сочетанное течение.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2014 г. в мире СД страдали 422 млн взрослых, что в четыре раза больше, чем в 1980 г. [1].

Из года в год число пациентов с диабетом неуклонно увеличивается, что в определенной степени связано с повышением численно-

сти и среднего возраста населения, популяции с избыточным весом или ожирением. При этом страны с низким и средним уровнем дохода по темпам прироста больных опережают страны с высоким уровнем дохода.

К 2045 г. эксперты Международной федерации диабета прогнозируют увеличение количества больных до 629 млн [2].

Россия входит в десятку стран с наибольшим числом пациентов с СД. По данным федерального регистра, в 2017 г. в нашей стране было 4,5 млн (3,06%) больных СД, из них с СД 1 типа – 256,1 тыс. (5,7%), с СД 2 типа – 4,1 млн (92,1%) [3].

Рост популяции больных, прежде всего с СД 2 типа, и частоты его хронических осложнений – одна из актуальных проблем здравоохранения. Самыми опасными последствиями заболевания являются системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей. Именно они являются основной причиной инвалидизации

и смерти пациентов. Так, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. диабет унес 1,6 млн человеческих жизней против менее 1 млн в 2000 г. и занял седьмое место среди причин смертности.

Учитывая данные о взаимосвязи компенсации углеводного обмена и частоты развития сосудистых осложнений, а также об эффективности защите бета-клеток от воздействия проапоптотических стимулов, инсулинотерапию, при наличии показаний, можно рассматривать как наиболее эффективный вариант лечения СД 2 типа и единственно патогенетически обоснованный и жизненно необходимый при СД 1 типа.

Исследование ACHIEVE показало, что в России терапия базальным инсулином назначается при уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) 9,7%, готовыми смесями – при HbA1c 10,1%, в базис-болюсном режиме – при HbA1c 10,4%. Эти данные свидетельствуют о тенденции начинать инсулинотерапию только при HbA1c > 9,0% [4]. Такая клиническая инертность не позволяет достигать целевых значений гликемии даже при применении высокоэффективных препаратов.

Необходимо отметить, что первый аналог базального инсулина суточного действия – инсулина гларгин 100 ЕД действующего вещества в 1 мл раствора появился в 2000 г. (в России зарегистрирован в марте 2003 г.). Препарат позволил существенно расширить возможности управления СД. Так, в отличие от инсулина НПХ он обладает большей продолжительностью действия, ассоциируется с меньшей частотой гипогликемии, характеризуется равномерным высвобождением из подкожно-жировой клетчатки и сниженной вариабельностью [5]. Как следствие, существенно повышается качество жизни пациентов и их приверженность терапии. Минимальный риск гипогликемий и сердечно-сосудистая безопасность инсулина гларгин доказаны в исследовании ORIGIN [6].

Использование инсулина гларгин позволяет сократить расходы на лечение. Так, гларгин оказался экономически выгоднее детемира на 36–39% за счет продолжительности действия [7, 8].

Несмотря на эффективность, хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности инсулина гларгин 100 ЕД/мл, при титрации дозы риск гипогликемий увеличивался, а в ряде случаев длительность его действия не достигала 24 часов.

Дальнейшие разработки привели к появлению инновационной формы инсулина гларгин 300 ЕД/мл. Новый препарат Туджео СолоСтар® применяется в России с ноября 2016 г.

Туджео СолоСтар®

В Туджео СолоСтар® в 1 мл раствора концентрация действующего вещества в три раза выше. Поэтому при введении одинакового количества единиц объем инсулина гларгин 300 ЕД/мл будет соответствовать одной трети объема инсулина гларгин 100 ЕД/мл. За счет уменьшения площади поверхности преципитата скорость высвобождения гларгина при введении 100 ЕД/мл меньше, чем при введении 100 ЕД/мл [9]. Как следствие, обеспечивается более равномерный фармакокинетический профиль и длительный период действия – до 36 часов [10].

Программа EDITION

Клиническую эффективность и безопасность инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина гларгин 100 ЕД/мл сравнивали в программе EDITION [11–13]. EDITION – многоцентровое рандомизированное открытое шестимесячное клиническое исследование фазы IIIa. В него было включено более 3500 пациентов с неконтролируемым СД. EDITION состояло из четырех исследований. В исследованиях EDITION 1–3 участвовали пациенты с СД 2 типа (n = 2496), в исследовании EDITION 4 – больные СД 1 типа.

В исследованиях EDITION 1–3 не включали пациентов с уровнем

HbA1c менее 7,0%. В EDITION 1 ограничение по верхнему значению HbA1c составляло более 10%, EDITION 3 – более 11%.

Все исследования программы EDITION имели схожий дизайн. В исследование EDITION 1 были отобраны получавшие базальный инсулин короткого действия [11], в EDITION 2 – получавшие базальный инсулин в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами [12], в EDITION 3 – принимавшие только пероральные препараты [13].

В группу инсулина гларгин 300 ЕД/мл было рандомизировано 1247 пациентов, в группу гларгина 100 ЕД/мл – 1249.

В исследованиях EDITION 1–3 использовались модифицированные шприц-ручки. Дозу препарата титровали до достижения целевого диапазона гликемии натощак 4,4–5,6 ммоль/л.

Результаты трех исследований EDITION продемонстрировали сопоставимость эффектов инсулинов гларгин 300 и 100 ЕД/мл в достижении гликемического контроля. Уровень HbA1c в группах в среднем снизился на $1,02 \pm 0,03\%$ (при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) $-0,08-0,07\%$). Необходимо также отметить, что через шесть месяцев группы оказались сопоставимыми по вариабельности гликемии натощак – $20,0 \pm 0,32\%$ для гларгина 300 ЕД/мл и $20,0 \pm 0,33\%$ для гларгина 100 ЕД/мл. Разница $0,02\%$ (95% ДИ $0,89-0,93$).

Несмотря на то что тяжелая гипогликемия встречалась редко, инсулин гларгин 300 ЕД/мл превосходил инсулин гларгин 100 ЕД/мл в отношении кумулятивного количества случаев ночной подтвержденной или тяжелой гипогликемии. Разница составила 14%. Так, в исследованиях EDITION 2 и 3 риск гипогликемии снизился на 23 и 25%, в EDITION 1 – всего на 5%. Уменьшение частоты гипогликемии отмечалось уже в первые восемь недель лечения, а также на протяжении всего периода лечения. Данный эффект можно объяснить фармакокинетическими и фармакодинамическими



особенностями инсулина гларгин 300 ЕД/мл.

За период исследования доза базального инсулина увеличилась в обеих группах, особенно в первые 12 недель. Средняя доза инсулина гларгин 300 ЕД/мл составила $0,85 \pm 0,36$ ЕД/кг/сут, инсулина гларгин 100 ЕД/мл – $0,76 \pm 0,32$ ЕД/кг/сут. Таким образом, в группе гларгина 300 ЕД/мл доза была больше на 12%. Данная тенденция наблюдалась во всех трех исследованиях EDITION. Полагают, что это может быть связано с более длительным депонированием инсулина гларгин 300 ЕД/мл в подкожной клетчатке и увеличением ферментативной инактивации тканевыми пептидазами в месте инъекции.

Увеличение дозы препаратов могло повлиять на массу тела пациентов – $+0,51 \pm 0,10$ кг в группе гларгина 300 ЕД/мл и $+0,79 \pm 0,10$ кг в группе гларгина 100 ЕД/мл. В первом случае набор массы тела был меньше – разница составила 0,28 кг (95% ДИ -0,55– -0,01), $p = 0,039$.

Частота побочных эффектов была сопоставимой во всех трех исследованиях EDITION. Нежелательные явления выявлены у 57,3% получавших инсулин гларгин 300 ЕД/мл и у такого же количества получавших инсулин гларгин 100 ЕД/мл. В группе инсулина гларгин 300 ЕД/мл реакции в местах инъекций зафиксированы у 2,4% пациентов, в группе инсулина гларгин 100 ЕД/мл – у 3,1%. Серьезные нежелательные явления – у 5,2% получав-

ших гларгин 300 ЕД/мл и у 5,0% получавших гларгин 100 ЕД/мл. В группе гларгина 300 ЕД/мл произошло четыре (0,3%) летальных исхода, в группе гларгина 100 ЕД/мл – три (0,2%). Необходимо отметить, что они не были связаны с приемом препаратов [11–13].

Таким образом, в исследованиях EDITION 1–3 инсулин гларгин 300 ЕД/мл продемонстрировал сопоставимый с инсулином гларгин 100 ЕД/мл сахароснижающий эффект, но с меньшим риском развития гипогликемических состояний в течение суток и в ночное время, а также набора массы тела.

Оценка фармакологической активности

Фармакологическая активность инсулина гларгин 300 ЕД/мл была изучена R.H. Becker и соавт. В ходе клинического исследования пациентам с СД 1 типа ($n = 50$) вводили инсулин в дозе 0,4 ЕД/кг/сут на протяжении шести дней [14]. Выявлена низкая вариабельность концентраций инсулина, медленное кумулятивное действие линейно увеличивалось в течение 24 часов, срединное колебание средней концентрации составляло 3,3 (2,7–4,7) мкЕД/мл. Срединная вариабельность за 24 часа – 1,8 (1,6–2,1), перепад – 0,8 (0,6–1,1), колебание между максимальной и минимальной концентрациями в равновесном состоянии – 0,6 (0,4–0,8). Средний показатель вариабельности за один день составил 17,4% с коэффициентом вариабельности дей-

ствия между участниками 34,8%. Следовательно, после введения инсулина гларгин 300 ЕД/мл наблюдались низкие колебания концентраций с высоким уровнем воспроизводимости действия.

В другом исследовании R.H. Becker и соавт. [15] сравнили фармакокинетические и фармакодинамические профили инсулинов гларгин 300 и 100 ЕД/мл в равновесном состоянии после введения один раз в сутки в течение восьми дней у пациентов с СД 1 типа (С-пептид плазмы $< 0,3$ нмоль/л). Для этого исследователи использовали эугликемический клэмп. На восьмой день после последнего введения инсулинов в дозе 0,4 ЕД/кг эугликемия сохранялась в течение 32,7 и 28,7 часа соответственно. При введении гларгина 300 ЕД/мл в дозе 0,6 ЕД/кг эугликемия сохранялась до 35,3 часа. Экспозиция инсулина гларгин 300 ЕД/мл характеризовалась более ровным распределением на протяжении всего периода клэмпа по сравнению с экспозицией инсулина гларгин 100 ЕД/мл. При введении 300 ЕД/мл жесткий гликемический контроль (≤ 105 мг/дл (5,9 ммоль/л)) удерживался на пять часов дольше (в среднем 30 часов), чем при использовании гларгина 100 ЕД/мл, также наблюдалась низкая 24-часовая и межсуточная вариабельность экспозиции.

Таким образом, в равновесном состоянии гларгин 300 ЕД/мл обладает более равномерным и пролонгированным фармакокинетическим профилем по сравнению с гларгином 100 ЕД/мл.

Исследование BRIGТ и субанализ его результатов

Сравнение инсулина гларгин 300 ЕД/мл проводилось не только с базальными инсулинами первого поколения, но и с базальным инсулином второго поколения, в частности с инсулином сверхдлительного действия деглудек 100 ЕД/мл [16].

В прямом сравнительном рандомизированном контролируемом 24-недельном исследовании BRIGТ участвовали пациенты

Таблица 1. Алгоритм титрации инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина деглудек

Медиана трех последних измерений глюкозы плазмы натощак, ммоль/л	Изменение дозы, ЕД
$> 7,8$	+6
$> 6,7$ и $\leq 7,8$	+4
$> 5,6$ и $\leq 6,7$	+2
$\geq 4,4$ и $\leq 5,6$	0
$< 4,4$ или 1,0 (симптоматическая подтвержденная гипогликемия на предыдущей неделе)	-2 или на усмотрение исследователя

с неконтролируемым СД 2 типа, ранее не получавшие инсулин. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы гларгина 300 ЕД/мл ($n = 466$) и деглудека 100 ЕД/мл ($n = 463$). Оба препарата вводили в вечернее время. Дозу подбирали до достижения уровня глюкозы плазмы натощак 4,4–5,6 ммоль/л. Его пациенты измеряли самостоятельно. Схема подбора дозы базального аналога инсулина приведена в табл. 1. Дозу титровали не реже одного раза в неделю, но не чаще одного раза в три дня. В качестве первичной конечной точки выбрано изменение уровня HbA1c через 24 недели по сравнению с исходными величинами. Через 24 недели в обеих группах отмечено сопоставимое снижение показателей HbA1c – с 8,7% в группе гларгина 300 ЕД/мл и 8,6% в группе деглудека 100 ЕД/мл до 7,0%. Наименьшие квадраты средних различий – 0,05% (95% ДИ -0,15–0,05), что свидетельствовало о не меньшей эффективности инсулина гларгин 300 ЕД/мл ($p < 0,0001$). Доля пациентов с эпизодами гипогликемии и частота эпизодов гипогликемии через 24 недели в обеих группах были также сопоставимыми. Однако в период активной титрации дозы (до 12-й недели) доля пациентов с подтвержденной гипогликемией и частота эпизодов подтвержденной гипогликемии ($\leq 3,9$ и $< 3,0$ ммоль/л) в любое время суток были ниже в группе инсулина гларгин 300 ЕД/мл.

Достижение целевой гликемии в период титрации дозы. В течение первых недель лечения базальным инсулином пациентам подбирают оптимальную дозу. Это очень важный период: от него зависит приверженность терапии [17]. Основная цель данного периода – достижение необходимых значений дозы инсулина и целевых показателей глюкозы [18]. Подбор дозы инсулина ограничен множеством факторов как со стороны пациента, так и со стороны врача [19]. Установлено, что развитие гипогликемических состояний в первые 12 недель от начала применения базальных инсулинов ассоциируется с увеличением общего риска таковых. Кроме того, невозможность достичь целевых показателей в период подбора дозы повышает риск их недостижения в будущем [18–21]. Дополнительный анализ результатов исследования BRIGNT на 12-й неделе показал, что число достигших уровня HbA1c $< 7,0\%$ было сопоставимым в обеих группах (рис. 1). В то же время доля пациентов, достигших данного показателя без гипогликемии, к 12-й не-

деле была выше среди получавших инсулин гларгин (рис. 2) [22]. На четвертой и восьмой неделях доля участников, которые достигли уровня глюкозы плазмы натощак $\leq 7,2$ ммоль/л (согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации [23]),

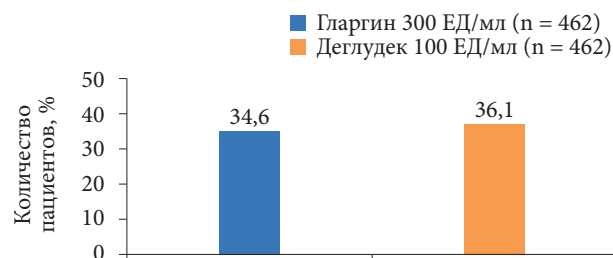


Рис. 1. Пациенты, достигшие HbA1c $< 7,0\%$ через 12 недель терапии

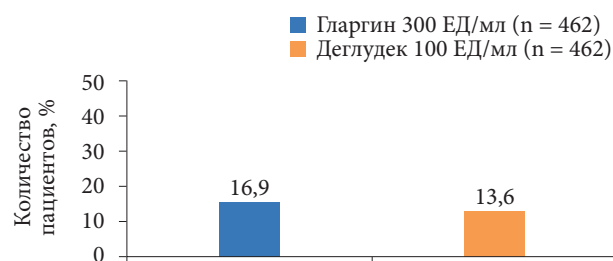


Рис. 2. Пациенты, достигшие HbA1c $< 7,0\%$ через 12 недель терапии без эпизодов подтвержденной гипогликемии ($< 3,9$ ммоль/л)

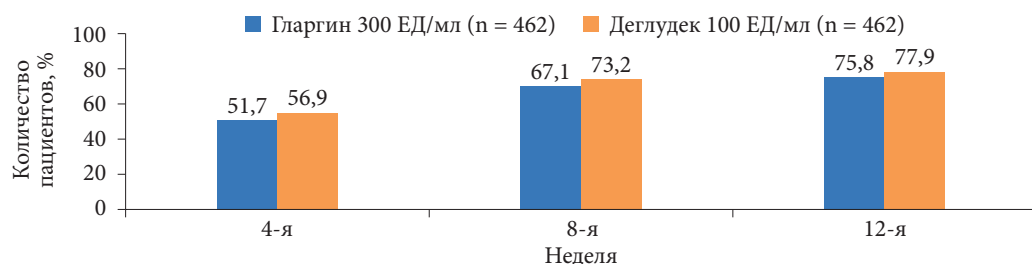


Рис. 3. Пациенты, достигшие HbA1c $\leq 7,2\%$ на фоне терапии

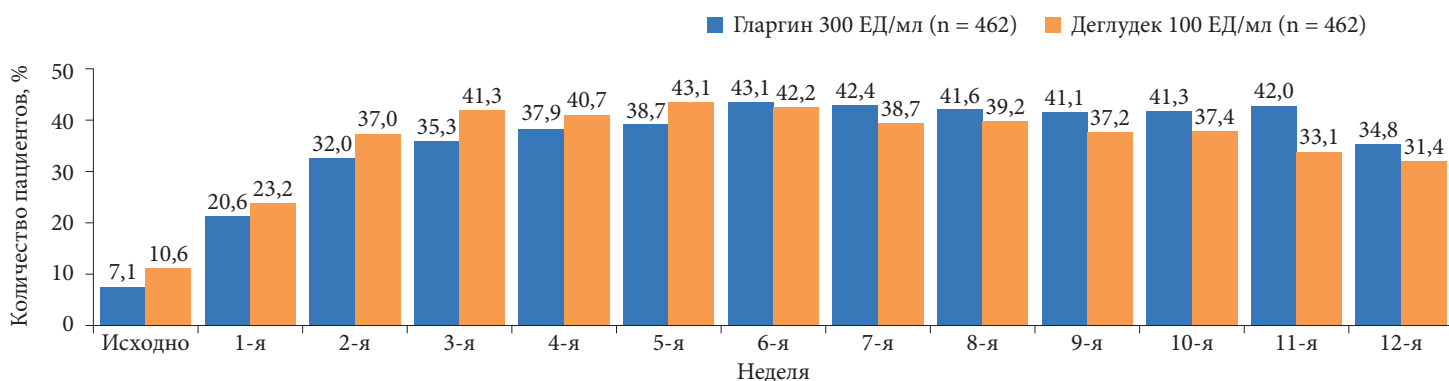


Рис. 4. Пациенты, достигшие HbA1c $\leq 7,2\%$ без подтвержденной гипогликемии ($\leq 3,9$ ммоль/л) на фоне терапии

Таблица 2. Характеристика подгрупп участников с ранней подтвержденной гипогликемией $\leq 3,9$ ммоль/л или без таковой

Показатель	Подгруппа с гипогликемией	Подгруппа без гипогликемии
Средний возраст, лет	61,7 \pm 9,4	59,4 \pm 9,9
Возраст ≥ 65 лет, абс. (%)	189 (40,2)	143 (31,5)
Средний ИМТ, кг/м ²	30,5 \pm 4,3	32,5 \pm 4,2
ИМТ < 30 кг/м ² , абс. (%)	243 (51,7)	142 (31,1)
Средняя СКФ, мл/мин/1,73 м ²	88,5 \pm 25,3	94,6 \pm 27,1
Средняя длительность диабета, лет	11,8 \pm 6,7	9,4 \pm 5,7
Использование препаратов сульфонилмочевины или меглитинидов, абс. (%)	374 (79,6)	250 (55,1)

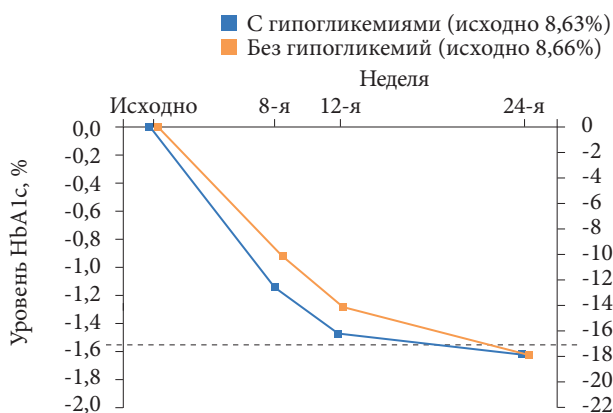


Рис. 5. Среднее изменение уровня HbA1c в подгруппах с ранней подтвержденной гипогликемией $\leq 3,9$ ммоль/л и без таковой

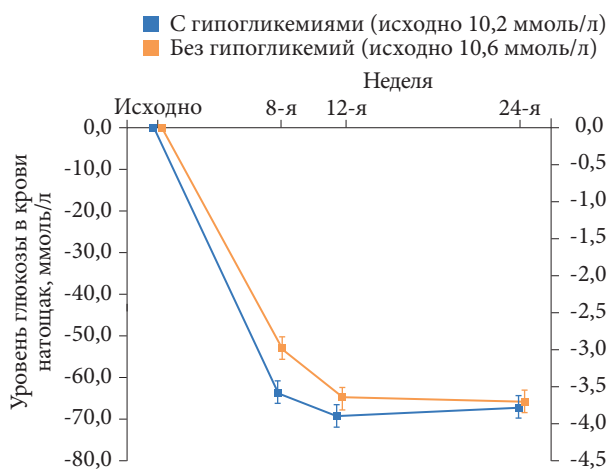


Рис. 6. Среднее изменение глюкозы в крови натощак в подгруппах с ранней подтвержденной гипогликемией $\leq 3,9$ ммоль/л и без таковой

была больше среди получавших инсулин деглудек. На 12-й неделе значимых различий между группами уже не наблюдалось (рис. 3) [22]. На первой – пятой неделях исследования число достигших целевых значений гликемического контроля без гипогликемии было выше в группе инсулина деглудек. Аналогичных показателей пациенты группы гларгина достигли на 6–12-й неделях, что было обусловлено снижением частоты гипогликемий (рис. 4) [22].

Таким образом, в период активной титрации дозы инсулина риск гипогликемии был ниже у получавших гларгин. Меньший риск гипогликемии в этот период может способствовать повышению приверженности терапии [19]. Кроме того, на момент окончания периода титрации дозы более 75% пациентов достигли целевого значения глюкозы плазмы натощак [22].

Полученные данные свидетельствуют, что базальные аналоги инсулина второго поколения могут обеспечить более полноценную титрацию дозы для достижения целевой гликемии без повышения риска развития гипогликемических состояний.

Клиническая характеристика пациентов с гипогликемией и возможные исходы

Для клинической практики важно знать, какие пациенты с СД нахо-

дятся в зоне повышенного риска развития гипогликемий. Ответ на этот вопрос дал субанализ результатов исследования BRIGHT. Среди 929 больных 466 получили гларгин, 463 – деглудек. Завершили исследование 94,2% пациентов. Для оценки эффективности и безопасности получавшие гларгин и деглудек были объединены. Результаты проанализированы с помощью методов описательной статистики.

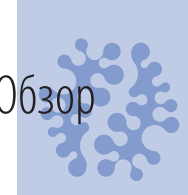
Участники исследования BRIGHT были разделены на две подгруппы: с ($n = 470$) и без гипогликемий ($n = 454$) в период титрации дозы. Подтвержденной считалась гипогликемия при $\leq 3,9$ или $< 3,0$ ммоль/л вне зависимости от наличия симптомов, а также тяжелой гипогликемия, потребовавшая медицинской помощи [24].

Гипогликемия в период титрации выявлена у 470 (50,9%) пациентов. Среди них преобладали лица старшего возраста, с более низким индексом массы тела (ИМТ), выраженной нефропатией, большей длительностью диабета, а также получавшие препараты сульфонилмочевины и меглитиниды (табл. 2).

Установлено, что пациенты с гипогликемиями в период титрации достигали большего снижения HbA1c по сравнению с пациентами без гипогликемий (рис. 5). Тем не менее на 24-й неделе значимого различия в отношении снижения уровня HbA1c между подгруппами не наблюдалось. Аналогичные результаты получены при сравнении уровня глюкозы плазмы натощак и профиля вариабельности гликемии (рис. 6 и 7) [24].

Частота гипогликемий ($\leq 3,9$ или $< 3,0$ ммоль/л) на 13-й и 14-й неделях среди тех, у кого при титрации дозы была отмечена гипогликемия, была выше, чем у пациентов без гипогликемий в указанный период (рис. 8 и 9).

Таким образом, титрация базального инсулина в первые недели терапии имеет решающее значение для достижения целей гликемического контроля и улучшения отдаленных результатов.



При субанализе данных исследования BRIGHT также было установлено, что гипогликемии в период титрации ассоциируются с повышением риска развития гипогликемии в любое время суток в период поддерживающей терапии. Следовательно, уменьшение риска гипогликемий в период титрации позволяет снизить указанный риск в дальнейшем [24].

Эффективность и безопасность в некоторых группах пациентов

Пациенты с хронической болезнью почек

Распространенность хронической болезни почек среди больных СД 2 типа достигает 38%. Примерно у 20% из них отмечаются 3а и 4 стадии хронической почечной недостаточности [25]. Данная патология признана независимым фактором риска развития гипогликемий. Кроме того, хроническая болезнь почек увеличивает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

Из-за повышенного риска гипогликемии и снижения почечного клиренса у пациентов с СД 2 типа и хронической болезнью почек следует проявлять осторожность при назначении некоторых сахароснижающих препаратов, включая инсулин [26]. В связи с этим важно было оценить безопасность и эффективность инсулинотерапии в данной популяции.

У пациентов с нарушением функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²) при применении инсулина гларгин 300 ЕД/мл наблюдалось достоверно более выраженное снижение уровня HbA1c, чем при использовании инсулина деглудек. Различия средних по методу наименьших квадратов относительно инсулина деглудек -0,43% (95% ДИ -0,74– -0,12). При этом группы терапии не различались по частоте эпизодов гипогликемии (рис. 10) [27].

Пациенты пожилого возраста

Еще одной уязвимой группой являются лица старшей возраст-

ной группы. Неадекватный гликемический контроль в данной популяции ассоциируется с повышенным риском смерти [28]. Учитывая это, было проведено сравнение инсулина гларгин 300 ЕД/мл и инсулина деглудек в отношении снижения HbA1c и риска гипогликемии у пожилых пациентов с СД 2 типа. Гларгин обеспечивал сопоставимое с деглудеком снижение HbA1c в целом по группе пожилых пациентов. Однако у лиц 70 лет и старше отмечено достоверно большее снижение показателя на фоне инсулина гларгин

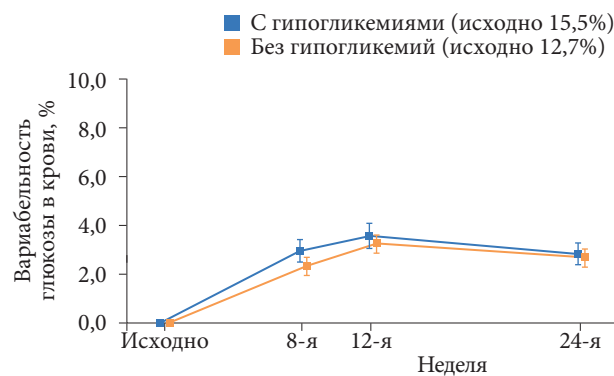


Рис. 7. Средняя вариабельность глюкозы в крови по результатам самоконтроля в подгруппах с ранней подтвержденной гипогликемией $\leq 3,9$ ммоль/л и без таковой

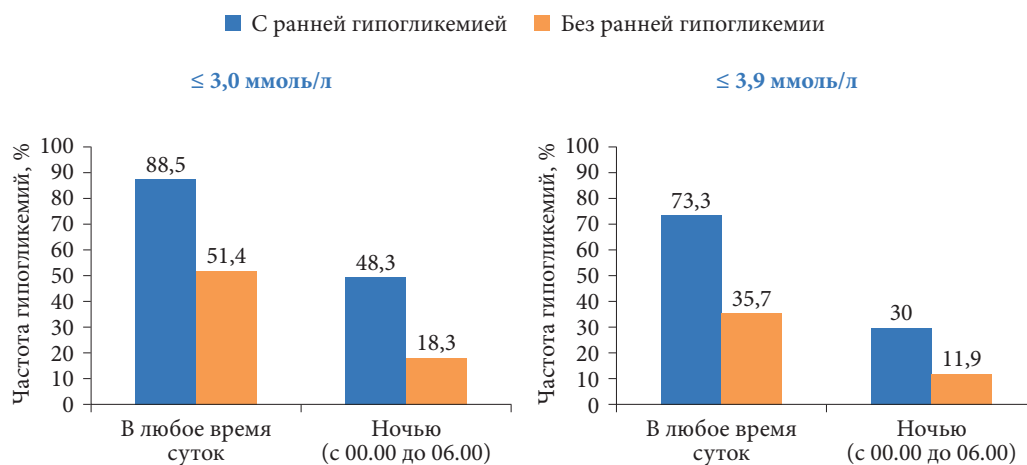


Рис. 8. Частота гипогликемий $\leq 3,9$ ммоль/л согласно Американской диабетической ассоциации во время поддерживающей терапии (13–24-я недели) у пациентов с и без гипогликемий в период титрации дозы

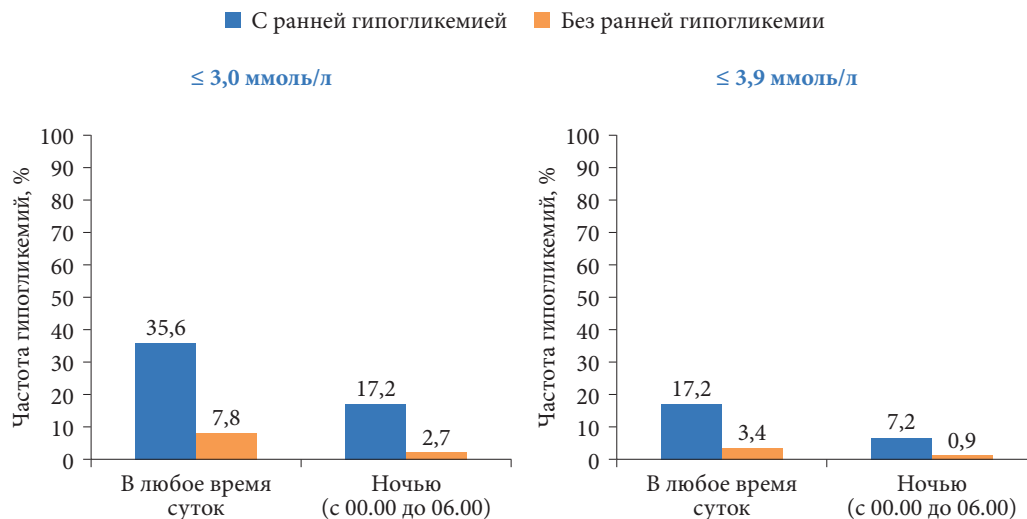


Рис. 9. Частота гипогликемий $\leq 3,0$ ммоль/л согласно Американской диабетической ассоциации во время поддерживающей терапии (13–24-я недели) у пациентов с и без гипогликемий в период титрации дозы

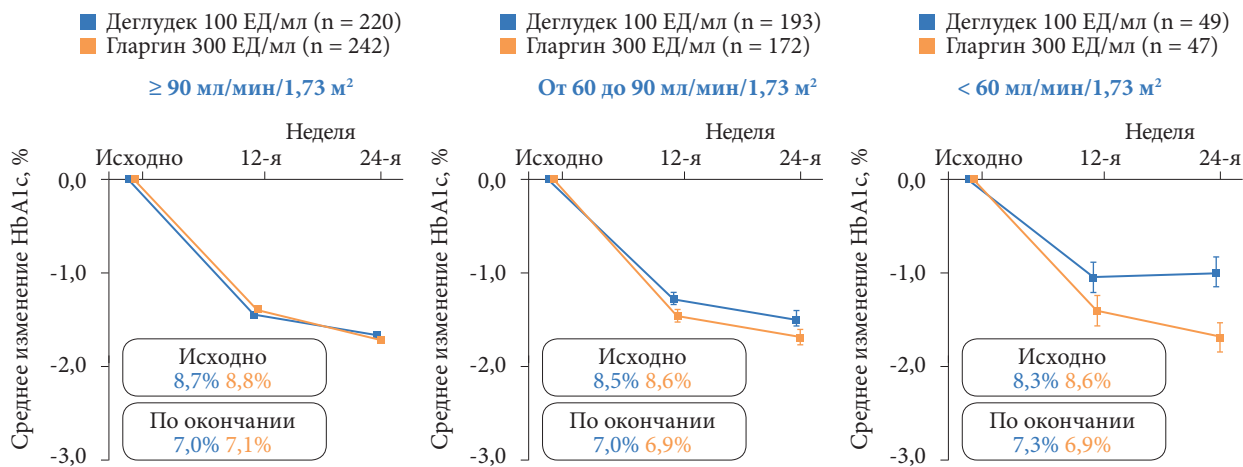


Рис. 10. Динамика уровня HbA1c в зависимости от расчетной СКФ

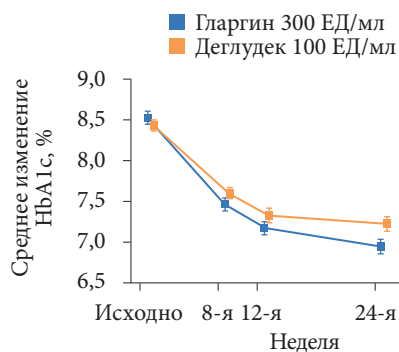


Рис. 11. Динамика HbA1c у пациентов с СД 2 типа в возрасте 70 лет и старше

300 ЕД/мл (рис. 11). Риск гипогликемии в обеих группах был сопоставимым [29].

Заключение

С ноября 2016 г. в Российской Федерации применяется новый базальный аналог инсулина, содержащий молекулу инсулина гларгин в концентрации 300 ЕД/мл. Увеличение концентрации действующего вещества привело к изменению фармакокинетики и фармакодинамики препарата и, следовательно, дополнительным клиническим пре-

имуществам. Речь, в частности, идет об увеличении длительности и более ровном профиле действия, имитирующем физиологическую секрецию инсулина. Это в свою очередь снижает риск развития гипогликемии.

Результаты проведенных рандомизированных клинических исследований подтверждают, что базальный аналог инсулина последнего поколения – инсулин гларгин 300 ЕД/мл обладает эффективностью и высоким профилем безопасности при лечении пациентов с сахарным диабетом. ☺

Литература

- Global report on diabetes. World Health Organization, 2018.
- Atlas Diabetes. International Diabetes Federation. 8th ed. Brussels, 2017.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. 2018. Т. 21. № 3. С. 144–159.
- Шестакова М.В. Программа Achieve в России: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности и безопасности начала и интенсификации инсулинотерапии с помощью аналогов инсулина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ранее не получавших инсулин, в повседневной клинической практике // Сахарный диабет. 2012. № 1. С. 63–70.
- Owens D.R., Matfin G., Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: What progress have we made? // Diabetes Metab. Res. Rev. 2014. Vol. 30. № 2. P. 104–119.
- ORIGIN trial investigators, Gilbert R.E., Mann J.F. et al. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial // Diabetologia. 2014. Vol. 57. № 7. P. 1325–1331.
- Pscherer S., Dietrich E.S., Dippel F.W., Neilson A.R. Comparison of one-year costs of type 2 diabetes treatment with insulin glargine or insulin detemir in a basal supported oral therapy (BOT) in Germany // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2010. Vol. 48. № 2. P. 129–137.
- Guisola A., Llorente C., Rubio-Terres C. Cost analysis of type 2 diabetes mellitus treatment with glargine insulin or detemir insulin in Spain // Rev. Esp. Econ. Salud. 2007. Vol. 6. P. 304–310.
- Steintraesser A., Schmidt R., Bergmann K. et al. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 9. P. 873–876.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Туджео СолоСтар // grls.rosminzdrav.ru. Дата обращения к ресурсу 02.08.2016.
- Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemer M. et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 di-

УВЕРЕННОЕ ДВИЖЕНИЕ К ЦЕЛИ



Сопоставимое снижение HbA1c по сравнению с деглудек 100 ЕД/мл*



Меньший риск гипогликемии в любое время суток в период титрации и сопоставимый в поддерживающий период по сравнению с деглудек 100 ЕД/мл**



Сравнимая вариабельность глюкозы плазмы в течение суток при применении Туджео и деглудек 100 ЕД/мл**

* Показатели сопоставимы по сравнению с деглудек 100 ЕД/мл в отношении снижения HbA1c по сравнению с деглудек 100 ЕД/мл.

** У пациентов с СД 2 типа на фоне применения Туджео 300 ЕД/мл и деглудек 100 ЕД/мл в поддерживающий период (после 33 недель).

*** У пациентов с СД 2 типа на фоне применения Туджео 300 ЕД/мл и деглудек 100 ЕД/мл в поддерживающий период (после 33 недель).

Туджео - лекарственный препарат, содержащий инсулин гларгин.

Туджео - торговая марка препарата, содержащего инсулин гларгин.

© 2019 Sanofi. Все права защищены. Информация не является рекомендацией к применению.



Реклама

SARU.TJO.18.12.2325a от 20.09.2019

- abetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1) // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. № 10. P. 2755–2762.
12. Yki-Järvinen H., Bergenstal R., Ziemer M. et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2) // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. № 12. P. 3235–3243.
 13. Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M. et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naive people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3) // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 4. P. 386–394.
 14. Becker R.H., Nowotny I., Teichert L. et al. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 3. P. 261–267.
 15. Becker R.H., Dahmen R., Bergmann K. et al. New insulin glargine 300 Units ·mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units mL⁻¹ // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38. № 4. P. 637–643.
 16. Rosenstock J., Cheng A., Ritzel R. et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 Units/mL versus insulin degludec 100 Units/mL in insulin-naive type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial // *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41. № 10. P. 2147–2154.
 17. Dalal M.R., Kazemi M., Ye F., Xie L. Hypoglycemia after initiation of basal insulin in patients with type 2 diabetes in the United States: implications for treatment discontinuation and healthcare costs and utilization // *Adv. Ther.* 2017. Vol. 34. № 9. P. 2083–2092.
 18. Owens D.R., Traylor L., Dain M.P., Landgraf W. Efficacy and safety of basal insulin glargine 12 and 24 weeks after initiation in persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of data from treatment arms of 15 treat-to-target randomised controlled trials // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. Vol. 106. № 2. P. 264–274.
 19. Russell-Jones D., Pouwer F., Khunti K. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them // *Diabetes Obes. Metab.* 2018. Vol. 20. № 3. P. 488–496.
 20. Mauricio D., Meneghini L., Seufert J. et al. Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA // *Diabetes Obes. Metab.* 2017. Vol. 19. № 8. P. 1155–1164.
 21. Frier B.M., Landgraf W., Zhang M. et al. Hypoglycaemia risk in the first 8 weeks of titration with insulin glargine 100 U/mL in previously insulin-naive individuals with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* 2018. Vol. 20. № 12. P. 2894–2898.
 22. Roussel R., Frias J.P., Westerbacka J. et al. Reaching ADA glycemic targets without hypoglycemia during titration with Gla-300 and IDeg in T2DM: exploratory analyses from BRIGHT // *Diabetes*. 2019. Vol. 68. Suppl. 1. Presented 1090-P.
 23. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019 // *Diabetes Care*. 2019. Vol. 42. Suppl. 1. P. S61–S70.
 24. Harris S.B., Berard L., Westerbacka J. et al. Early hypoglycemia after initiation of second-generation basal insulin (BI) analogs: patient characteristics and clinical outcomes // *Diabetes*. 2019. Vol. 68. Suppl. 1. Presented 1095-P.
 25. Wu B., Bell K., Stanford A. et al. Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns – NHANES 2007-2012 // *BMJ Open. Diabetes Res. Care*. 2016. Vol. 4. № 1. P. e000154.
 26. Alsalhi M., Gerich J.E. Hypoglycemia, chronic kidney disease, and diabetes mellitus // *Mayo Clin. Proc.* 2014. Vol. 89. № 11. P. 1564–1571.
 27. Haluzik M., Philis-Tsimikas A., Bosnyak Z. et al. Differences in HbA1c-lowering effect and hypoglycemia risk between Gla-300 and IDeg according to renal function in the BRIGHT trial // *Diabetes*. 2019. Vol. 68. Suppl. 1. Presented 146-OR.
 28. Palta P., Huang E.S., Kalyani R.R. et al. Hemoglobin A1c and mortality in older adults with and without diabetes: results from the national health and nutrition examination surveys (1988–2011) // *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40. № 4. P. 453–460.
 29. Charbonnel B., Aroda V.R., Westerbacka J. et al. Differences in HbA1c reduction between insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) and insulin degludec 100 U/mL (IDeg-100) in adults ≥70 years of age with T2DM in the BRIGHT trial // *Diabetes*. 2019. Vol. 68. Suppl. 1. Presented 131-LB.

Expansion of Evidence Base of Efficacy and Safety of Basal Insulin Analogue Glargine 300 U/ml

A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
A.S. Loginov Moscow Clinic Scientific Center

Contact person: Ashot M. Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

According to the results of studies, in Russia, when initiating basal insulin therapy, the average level of glycated hemoglobin in patients is 9.7%, ready-mix therapy – 10.1%, basic bolus therapy – 10.4%. One of the key barriers preventing timely insulin administration is the increased risk of hypoglycemia.

Since November, 2016, a new basal insulin analogue glargine 300 U/ml has been used in Russia. The drug is being distinguished by uniform and prolonged action profile. This reduces the risk of hypoglycemia episodes.

The article presents an overview of the evidence base for insulin glargine 300 U/ml, including the results of the BRIGHT study and their sub-analysis.

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin therapy, insulin glargine, glargine 300 U/ml, BRIGHT study